



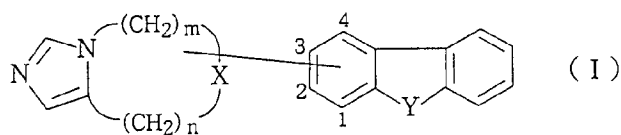
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) 国際特許分類6</p> <p>C07D 487/04, 491/044, 513/04, A61K</p> <p>31/41</p> | <p>A1</p> | <p>(11) 国際公開番号 WO97/00257</p> <p>(43) 国際公開日 1997年1月3日 (03.01.97)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01610</p> <p>(22) 国際出願日 1996年6月13日 (13.06.96)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <p>特願平7/147920 1995年6月14日 (14.06.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</p> <p>山之内製薬株式会社</p> <p>(YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP]</p> <p>〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および</p> <p>(75) 発明者／出願人 (米国についてのみ)</p> <p>余田 徹(YODEN, Toru)[JP/JP]</p> <p>〒305 茨城県つくば市二の宮2丁目5番9-205 Ibaraki, (JP)</p> <p>岡田 稔(OKADA, Minoru)[JP/JP]</p> <p>〒302 茨城県取手市本郷5丁目6番29号 Ibaraki, (JP)</p> <p>石原 司(ISHIHARA, Tsukasa)[JP/JP]</p> <p>〒305 茨城県つくば市二の宮3丁目13番1-408 Ibaraki, (JP)</p> <p>木野山功(KINOYAMA, Isao)[JP/JP]</p> <p>〒300-12 茨城県牛久市南四丁目18番2-1 Ibaraki, (JP)</p> <p>作田修一(SAKUDA, Shuichi)[JP/JP]</p> <p>〒305 茨城県つくば市二の宮3丁目13番1-414 Ibaraki, (JP)</p> | | <p>出山行孝(IDEYAMA, Yukitaka)[JP/JP]</p> <p>〒305 茨城県つくば市二の宮2丁目2番20-101 Ibaraki, (JP)</p> <p>工藤雅文(KUDOH, Masafumi)[JP/JP]</p> <p>〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町薬師台7丁目8番19号 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人</p> <p>弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.)</p> <p>〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号</p> <p>山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国</p> <p>AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> |
| <p>(54) Title : FUSED IMIDAZOLE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITION THEREOF</p> <p>(54) 発明の名称 縮合イミダゾール誘導体及びその医薬組成物</p> <div data-bbox="558 1331 1016 1419" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Fused imidazole derivatives represented by general formula (I) or salts thereof, wherein X represents oxygen, sulfur, methylene (-CH₂-) or -NR¹-; Y represents methylene (-CH₂-) or -NR²-; R¹ and R² are the same or different and each represents hydrogen or lower alkyl; and m and n are the same or different and each represents an integer of from 0 to 4, provided that m plus n is an integer of from 2 to 4. The compounds have the activity of inhibiting steroid 17-20 lyase and are efficacious in the treatment and prevention of prostatic cancer, prostatic hypertrophy, mammary cancer, mastopathy, uterus myoma, endometriosis, etc.</p> | | |

(57) 要約

下記一般式 (I) で示される縮合イミダゾール誘導体又はその塩。



(式中の記号は、以下の意味を示す。

X: 酸素原子, 硫黄原子, メチレン基(−CH₂−)又は式−NR¹−
で示される基

Y: メチレン基(−CH₂−)又は式−NR²−で示される基

R¹, R²: 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

m, n: 同一又は異なって0又は1~4の整数

但し, m + nは2~4の整数)

ステロイド17-20リアーゼ阻害作用を示し、前立腺癌、前立腺肥大症、乳癌、乳腺症、子宮筋腫及び子宮内膜症等の治療及び予防に有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

| | | | | | | | |
|----|--------------|----|-------------|----|-------------|----|------------|
| AL | アルバニア | DE | ドイツ | LI | リヒテンシュタイン | PL | ポーランド |
| AM | アルメニア | DK | デンマーク | LC | セントルシア | PT | ポルトガル |
| AT | オーストリア | EE | エストニア | LR | スリランカ | RO | ルーマニア |
| AU | オーストラリア | ES | スペイン | LS | リベリア | RU | ロシア連邦 |
| AZ | アゼルバイジャン | FI | フィンランド | LT | リトアニア | SD | スーダン |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | FR | フランス | LU | ルクセンブルグ | SE | スウェーデン |
| BB | バルバドス | GA | ガボン | LV | ラトヴィア | SG | シンガポール |
| BE | ベルギー | GB | イギリス | MC | モナコ | SI | スロベニア |
| BF | ブルキナ・ファソ | GR | ギリシャ | MD | モルドヴァ共和国 | SK | スロバキア |
| BG | ブルガリア | GN | ギニア | MG | マダガスカル | SN | セネガル |
| BJ | ベナン | HR | ギリシャ | MK | マケドニア旧ユーゴスラ | SZ | スワジランド |
| BR | ブラジル | IU | アイスランド | | ヴァニア共和国 | TD | チャド |
| BY | ベラルーシ | IL | イスラエル | ML | マリ | TG | トーゴ |
| CA | カナダ | IS | アイスランド | MN | モンゴル | TJ | タジキスタン |
| CF | 中央アフリカ共和国 | IT | イタリア | MR | モリタニア | TM | トルクメニスタン |
| CG | コンゴ | JP | 日本 | MW | マラウイ | TR | トルコ |
| CH | スイス | KE | ケニア | MX | メキシコ | TT | トリニダード・トバゴ |
| CI | コート・ジボアール | KG | キルギスタン | NE | ニジェール | UA | ウクライナ |
| CM | カメルーン | KP | 朝鮮民主主義人民共和国 | NL | オランダ | UG | ウガンダ |
| CN | 中国 | KR | 大韓民国 | NO | ノルウェー | US | アメリカ合衆国 |
| CU | キューバ | KZ | カザフスタン | NZ | ニュージーランド | UZ | ウズベキスタン |
| CZ | チェコ共和国 | | | | | VN | ヴェトナム |

明細書

縮合イミダゾール誘導体及びその医薬組成物

技術分野

本発明は、ステロイド17-20リアーゼ阻害作用を示し、医薬として有用な新規縮合イミダゾール誘導体又はその塩に関する。

背景技術

生体内におけるコレステロールからアンドロゲンの生成は、その生合成経路の最終段階で、ステロイド17-20リアーゼという酵素が関与していることが知られている。ステロイド17-20リアーゼは、コレステロールから生成され、17 β 位に炭素置換基を持つ、17 α -ヒドロキシプレグネノロン及び17 α -ヒドロキシprogesteroneを基質とし、その17位の炭素と、炭素置換基の20位の炭素との結合を切断し、それぞれ、デヒドロエピアンドロステロン及びアンドロステンジオンを生成する。従って、ステロイド17-20リアーゼの酵素活性を阻害することにより、アンドロゲンの生成、及び、アンドロゲンを基質として合成されるエストロゲンの生成を抑制することができ、アンドロゲン及び／又はエストロゲンが増悪因子として関与する諸疾患の予防及び治療が可能となる。アンドロゲン及び／又はエストロゲンが増悪因子となる疾患としては、例えば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、乳癌、乳腺症、子宮筋腫、及び子宮内膜症が挙げられる。

一方、血清中のアンドロゲン量を低下させることが前立腺癌等の種々の症例に有効であることは十分に確立されており、臨床的实施においては、睪丸摘出、LH-RHアゴニスト又はアンドロゲンアンタゴニストが用いられている。しかし、睪丸摘出は、心理的に受け入れ難いものであり、LH-RHアゴニストは性腺由来以外のアンド

ロゲンを断つことができないのみならず、アゴニスト作用による一過性のフレアー現象が認められる。アンドロゲンアンタゴニストでは近年アンドロゲンレセプターの変異により効果が減弱することが知られている。そこで、アンドロゲンが受容体に及ぼす効果を遮断すること（トータルアンドロゲンブロック）が提案され、LH-RHアゴニストとアンドロゲンアンタゴニストとの併用も試みられている。

ステロイド17-20リアーゼを阻害する化合物はその作用から考えても強力にアンドロゲンの作用を断ち、トータルアンドロゲンブロックが可能な薬剤と考えられ、前立腺癌等の治療に有望であると期待されている。また、ステロイド17-20リアーゼ阻害剤は、エストロゲンを減少させることができるので、前立腺肥大症において、アンドロゲンのみを断つ治療剤に比べ、より有効な治療剤であり、かつ、副作用がより少ない薬剤であると期待される。

これまで、ステロイド17-20リアーゼ阻害剤としては、ステロイドタイプの化合物と非ステロイドタイプの化合物が合成されてきた。非ステロイドタイプのステロイド17-20リアーゼ阻害剤として、例えば、国際公開WO94/27989号には、ピリジン-3-イルメチル基、ピリジン-4-イルメチル基又は[1, 2, 4]トリアゾール-1-イルメチル基で置換されたカルバゾール誘導体が、また、WO95/09157号には、イミダゾール-1-イルメチル基で置換されたカルバゾール誘導体あるいはフルオレン誘導体が開示されている。これらの化合物は、単環ヘテロアリアル基が炭素原子を介して三環系基であるカルバゾリル基又はフルオレニル基と結合するものである。

一方、国際公開WO93/15079号では、(6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-5-イル)及び(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)置換ベンズイミダゾール誘導体が、アロマターゼ阻害剤として開示されており、ステロイド17-20リアーゼ阻害作用も有することが記

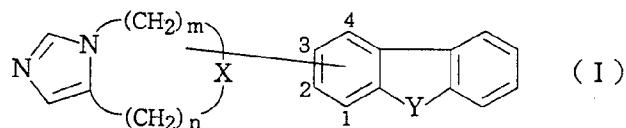
載されている。これらの化合物は、二環系ヘテロ環である縮合イミダゾール環と二環系基であるベンズイミダゾリル基とが結合するものである。

上記の如く、従来種々の研究がなされてきたが、現在なお優れたステロイド17-20リアーゼ阻害剤の開発は、医療上重要な課題となっている。

発明の開示

本発明者らは、ステロイド17-20リアーゼ阻害作用を有する化合物につき鋭意検討を行った結果、二環系ヘテロ環である縮合イミダゾール環と三環系基である9H-カルバゾリル基又は9H-フルオレニル基とが直結した縮合イミダゾール誘導体が優れたステロイド17-20リアーゼ阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は下記一般式(I)で示されるイミダゾール誘導体又はその塩に関する。



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

X: 酸素原子, 硫黄原子, メチレン基($-\text{CH}_2-$)又は式 $-\text{NR}^1-$ で示される基

Y: メチレン基($-\text{CH}_2-$)又は式 $-\text{NR}^2-$ で示される基

R^1 , R^2 : 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

m, n: 同一又は異なって0又は1~4の整数

但し, $m + n$ は2~4の整数)

好ましくは、環が環の2位又は3位で結合する縮合イミダゾール誘導体又はその塩；

より好ましくは、Xがメチレン基($-\text{CH}_2-$)又は式 $-\text{NR}^1-$ で

示される基である縮合イミダゾール誘導体又はその塩；

更に好ましくは、Xがメチレン基（ $-\text{CH}_2-$ ）である縮合イミダゾール誘導体又はその塩；

特に好ましくは、 $m+n$ が2である縮合イミダゾール誘導体又はその塩；

最も好ましくは、Yが式 $-\text{NR}^2-$ で示される基である縮合イミダゾール誘導体又はその塩；

特に、2-（6，7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1，2-c]イミダゾール-5-イル）-9H-カルバゾール又はその塩；

2-（6，7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1，2-c]イミダゾール-7-イル）-9H-カルバゾール又はその塩；である。

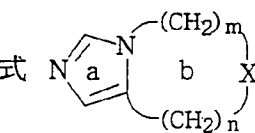
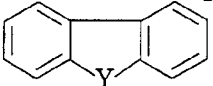
また、本発明は、上記一般式（I）で示される本発明化合物又はその製薬学的に許容される塩と製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物、特にステロイド17-20リアーゼ阻害剤である医薬組成物、殊に、アンドロゲン及び／又はエストロゲンの増加により引き起こされる疾患の予防又は治療剤であるステロイド17-20リアーゼ阻害剤である医薬組成物、更に、具体的には、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、乳癌、乳腺症、子宮筋腫及び子宮内膜症の予防・治療剤であるステロイド17-20リアーゼ阻害剤である医薬組成物に関する。

以下、本発明につき詳細に説明する。

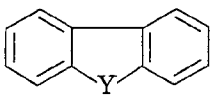
本明細書の一般式の定義において特に断らない限り、「低級」なる用語は、炭素数1~6個の直鎖状又は分枝状の炭素鎖を意味する。

「低級アルキル基」とは、具体的には例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1，2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、

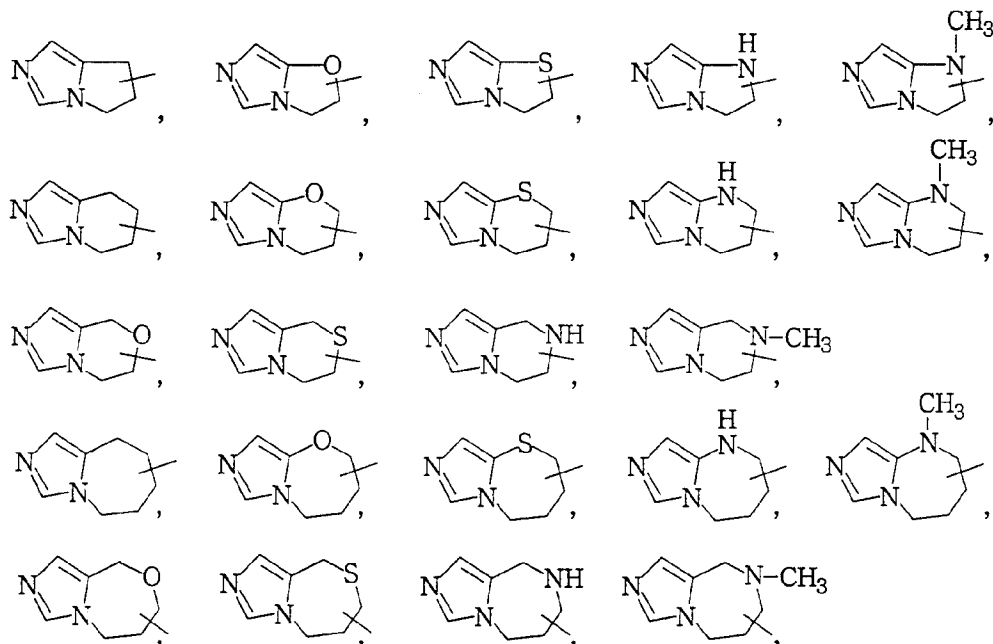
1, 1-ジメチルブチル基, 1, 2-ジメチルブチル基, 2, 2-ジメチルブチル基, 1, 3-ジメチルブチル基, 2, 3-ジメチルブチル基, 3, 3-ジメチルブチル基, 1-エチルブチル基, 2-エチルブチル基, 1, 1, 2-トリメチルプロピル基, 1, 2, 2-トリメチルプロピル基, 1-エチル-1-メチルプロピル基, 1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。これらの基のうち, メチル基, エチル基, プロピル基, イソプロピル基, ブチル基などの炭素数が1~4個のアルキル基が好ましい。

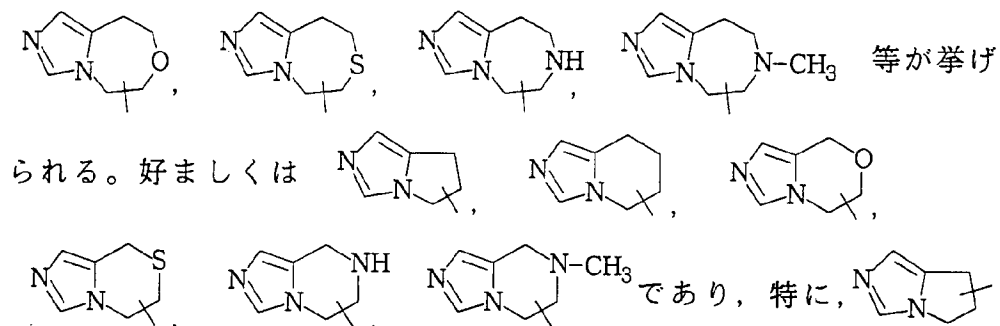
一般式 (I) において, 式  (A) で示される基は, b 環の任意の炭素原子が式  と結合する。その際, b 環

に結合した部位の炭素原子はメチン基 (—CH—) となる。また, 前

記 (A) は式  の2位で結合するのが好ましい。

式 (A) で示される基として例えば,





が好ましい。

さらに、本発明化合物は、無機酸又は有機酸と塩を形成することができる場合があり、それらの塩も遊離塩基と同様にステロイド17-20リアーゼ阻害作用を有する。好適な塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸塩、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸塩を挙げることができる。

置換基の種類によっては、薬学的に許容されるアルカリ金属又はアルカリ土類金属（例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、又はカルシウム）との塩、アンモニア、トリエチルアミン等との有機アミンとの塩も形成することができる場合がある。

本発明化合物は、不斉炭素原子を有し、これに基づく光学異性体が存在する。また、置換基の種類により2以上の不斉炭素原子を有するときは、更に、ジアステレオ異性体が存在する。本発明には、これらの各種異性体の単離されたもの及びこれら異性体の混合物が含まれる。

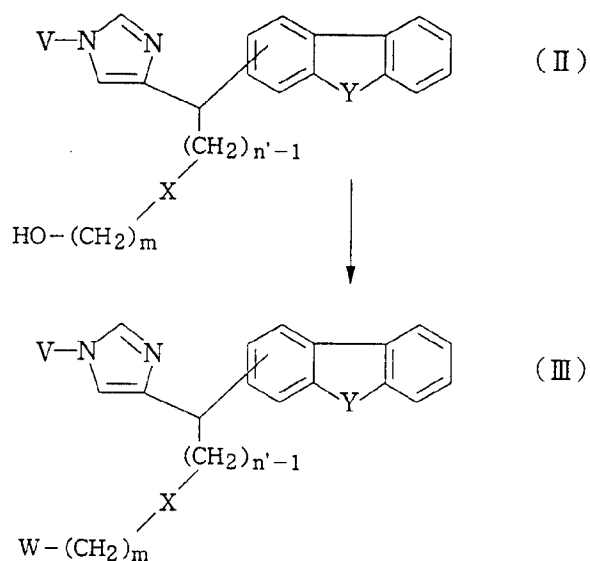
また、本発明化合物は、各種の水和物、メタノール、エタノール等の各種溶媒和物、結晶多形等も存在し、本発明化合物には、これら化合物の単離されたもの及びその混合物全ての化合物が含まれる。

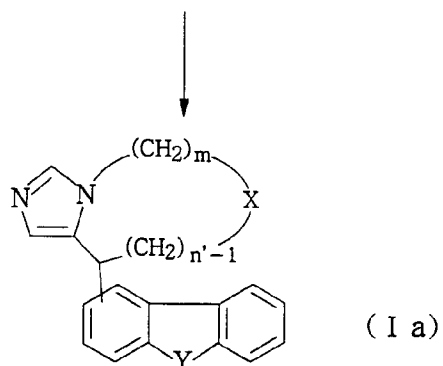
(製造法)

本発明化合物は、種々の合成法を適応して製造することができる。
以下にその代表的製造法を例示する。

なお、本発明化合物 (I) 中 X 及び Y が後述の反応を阻害する場合には適宜保護基を用いて反応を行うことができる。例えば X 又は Y が $-NH-$ である場合、保護基 P を用いて $-NP-$ とする。基 P は通常のアミノ基の保護基を意味し、ベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、4-メトキシベンジル基等のベンジル系の保護基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等のアシル基、ベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基、トシル基、ベンゼンスルホニル基、メタンスルホニル基等のスルホニル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基等のアミノアセタール型の保護基、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等のトリアルキルシリル基等である。

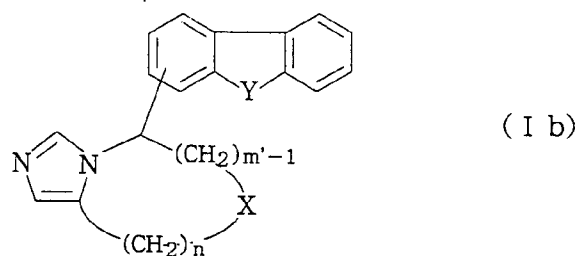
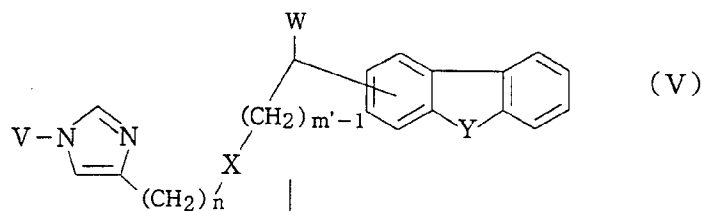
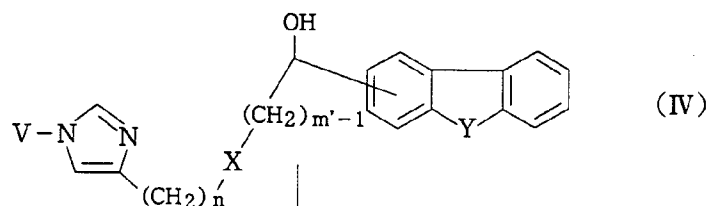
第一製法





(式中、V は水素原子もしくはトリチル基、アセチル基、ジメチルカルバモイル基等の保護基を、W は塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、トシル基等のスルホニル基を意味する。n' は 1~4 の整数 (但し、m + n' は 2~4 の整数) を意味する。以下同様。)

第二製法



(式中、 m' は1~4の整数(但し、 $m' + n$ は2~4の整数)を意味する。)

上記第一製法及び第二製法につき説明する。

本発明化合物 (I a) もしくは (I b) は、置換イミダゾール化合物 (II) もしくは (IV) の水酸基を脱離基へ変換して得られる (III) もしくは (V) の閉環反応により製造することができる。V が保護基の場合には、閉環反応と同時に脱保護反応を行う。

化合物 (II) もしくは (IV) から化合物 (III) もしくは (V) への反応は、塩化メチレン、クロロホルム、THF、ジオキサン等の有機溶媒中、塩化水素、臭化水素、三塩化リン、三臭化リン、塩化チオニル等のハロゲン化試薬又はメタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、トシルクロリド等のスルホニル試薬とトリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、氷冷下~還流温度下行われる。

化合物 (III) もしくは (V) から本発明化合物 (I a) もしくは (I b) への反応はアセトニトリル、DMF等の有機溶媒中、室温~還流温度下行われる。化合物 (III) もしくは (V) のVが水素原子の場合には、特に反応促進剤としてトリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を加えるのが望ましい。

第三製法(縮合イミダゾール環又はカルバゾール環のN-アルキル化)

本反応は、常法のN-アルキル化反応であるが、具体的には、縮合イミダゾール環上に無置換の窒素原子を有する化合物もしくはカルバゾール環上の窒素原子が無置換である化合物と、低級アルキルハライド又は低級アルキルスルホネートをDMF、DMSO、THF、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム等の有機溶媒中、所望により脱酸剤として無機塩基又は有機塩基を加え、あるいは溶媒と脱酸剤を兼ねた有機塩基を使用して、冷却下又は室温下あるいは加熱下に反応させることによって行われる。

また、縮合イミダゾール環上の無置換の窒素原子のアルキル化反

応は、アルデヒド又はケトンの還元的アミノ化によって行うこともできる。例えば、メチル化反応として縮合イミダゾール環上に無置換の窒素原子を有する化合物に塩化メチレン、クロロホルム、THF、DMF、ベンゼン、ジオキサン等の有機溶媒中又は無溶媒で、ホルマリン溶液、酸（酢酸等）及びナトリウムトリアセトキシボロヒドريد等の還元剤を加え氷冷下～還流温度下撹拌することにより行われる。

保護基の除去は酸化反応，還元反応，酸性又は塩基性条件下での加水分解等の常法により行われる。例えば，Yが-NH-である本発明化合物（I）の製造において，その保護基Pにトシル基等のスルホニル基を用いた場合，通常のアルカリ加水分解によって除去することができる。

また，例えばXが-NH-である本発明化合物（I）製造において，その保護基Pにベンジル基等のベンジル系の保護基を用いた場合，通常の接触水素添加によって除去することができる。

このようにして製造された本発明化合物は，遊離化合物，その塩，水和物，各種溶媒和物などとして単離され，精製される。本発明化合物（I）の製薬学的に許容される塩は，常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。単離精製は，抽出，分別結晶化，各種分画クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

また，光学異性体は，適当な原料化合物を選択することにより，あるいはラセミ化合物のラセミ分割法（例えば，一般的な光学活性な酸とのジアステレオマー塩に導き，光学分割する方法等）により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

産業上の利用可能性

本発明化合物は，生体内でコレステロールからアンドロゲンを生成することに関与する酵素であるステロイド17-20リアーゼの活性を阻害する作用を有している。従って，本発明化合物は，アンド

ロゲン、及び／又は、アンドロゲンを基質として合成されるエストロゲンが増悪因子となる諸疾患、例えば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、乳癌、乳腺症、子宮筋腫、及び子宮内膜症等の予防、治療薬として有用である。

本発明化合物の有用性は以下の試験方法により確認された。

(1) ラットステロイド17-20リアーゼ阻害活性の測定 [in vitro]

ジャーナル・オヴ・ステロイド・バイオケミストリー (J. Steroid Biochem.) Vol.33, No.6, 1191-1195 (1989) に準じて行った。

10週齢の雄のウィスター (Wistar) ラットより精巣を取り出し、精巣をホモジナイズした後、遠心分離によりマイクロゾームを得た。マイクロゾームタンパク質 $50 \mu\text{g}$, $1 \mu\text{M}$ [$1, 2-^3\text{H}$] - 17α -ヒドロキシプロゲステロン ($5.55 \times 10^5 \text{dpm}$)、及び試験化合物を、 50mM リン酸緩衝液 ($\text{pH}7.4$) $200 \mu\text{l}$ に溶解し、次いで NADPH 溶液を加えて 37°C で60分インキュベートした。メタノールとテトラヒドロフランとの混合溶媒 (2:3) $400 \mu\text{l}$ を加えて遠心し、上澄み中の基質及び生成物 (アンドロステンジオン (androstenedione) 及びテストステロン (testosterone)) の放射活性を、放射性同位体の検出器付きの高性能液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定し、試験化合物によるステロイド17-20リアーゼの阻害活性を調べた。その結果を表1に示す。

表1

| 試験化合物 | ステロイド17-20リアーゼ阻害活性 IC_{50} |
|-------|-------------------------------------|
| 実施例1 | 3.3 nM |
| 実施例3 | 3.5 nM |

以上の結果より、本発明化合物は、優れたステロイド17-20リアーゼ阻害活性を有することが示された。

(2) 生体内ラットテストステロン合成阻害活性の測定 [in vivo]

ジャーナル・オヴ・ステロイド・バイオケミストリー (J. Steroid

Biochem.) Vol.32, No.6, 781 - 788 (1989) に準じて行った。

10週齢の雄のウィスター (Wistar) ラットに試験薬物を経口投与した。薬物投与から一定時間経過後に断頭採血を行い、得られた血清中のテストステロン濃度を放射性同位体アッセイにて測定し、テストステロン合成阻害活性を求めた。その結果、本発明化合物は強いテストステロン合成阻害活性を示した。

(3) ラット前立腺重量低下作用 [in vivo]

10週齢の雄のウィスター (Wistar) ラットに試験薬物を連日経口投与し、2週間後の前立腺重量を測定した。その結果、本発明化合物は強い前立腺重量低下作用を示した。

これらの薬理試験の結果、本発明化合物はin vitro及びin vivoにおいて優れたステロイド17-20リアーゼ阻害活性を有することが示された。また、本発明化合物は、持続性、酵素特異性についても優れている。

一般式(1)で示される化合物や製薬学的に許容されるその塩又は水和物等の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

投与量は症状、投与対象の年齢、性別、体重等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、通常成人1日につき0.1~100mg、好ましくは0.1~10mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるか又は成人1日につき0.1~100mgの範囲で、1日1回から数回に分け非経口投与されるか、又は1日1時間~24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量の範囲より少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、

顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の、溶液剤、懸濁剤、及び乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油の様な植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）の様な界面活性剤等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用する

こともできる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。なお、本発明が実施例のものだけに限定されないことはいうまでもない。さらに、本発明で使用する原料が新規なものは、参考例として説明する。

参考例 1

2-ブロモ-9-トシル-9H-カルバゾール

2-ブロモ-9H-カルバゾール 7.39g (30.0mmol) をテトラヒドロフラン 110ml に溶解し、この溶液に水素化ナトリウム (60%油性) 1.32g (33.0mmol) を加え、30 分間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却後、この溶液にトシルクロリド 5.72g (30.0mmol) を加え、さらに同温で 20 分間攪拌した。この溶液を 5% クエン酸水溶液に注いだ後、酢酸エチルで注出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して粗結晶 12.42g を得た。さらに、酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して表題化合物 8.21g を白色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d_6 , TMS 内部標準)

δ : 2.26 (3H, s), 7.32 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$),
7.46 (1H, t, $J = 8\text{Hz}$), 7.59 - 7.65 (2H, m),
7.76 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$), 8.12 - 8.17 (2H, m),
8.22 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), 8.39 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$).

参考例 2

(1) 2-[1-ヒドロキシ-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]-9-トシル-9H-カルバゾール

2-ブロモ-9-トシル-9H-カルバゾール 5.76g (14.40mmol)

をテトラヒドロフラン50mlに溶解させ、 -92°C にてn-ブチルリチウム(1.69Mヘキサン溶液)8.5ml(14.37mmol)を滴下した。この溶液をカニューレによって3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピオンアルデヒド4.40g(12.01mmol)のテトラヒドロフラン溶液20mlに -65°C にて加えた。10分攪拌後、5%クエン酸水溶液20mlを加え、酢酸エチル100mlで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-酢酸エチル(10:1)で溶出される画分より、泡状体の表題化合物2.35g(3.42mmol)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 2.18 (3H, s), 2.65 – 2.68 (2H, m),
 2.72 – 2.75 (2H, m), 4.76 – 4.77 (1H, m),
 5.51 – 5.52 (1H, m), 6.62 (1H, s),
 7.06 – 7.37 (19H, m), 7.52 – 7.56 (2H, m),
 7.67 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$),
 8.07 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 8.23 – 8.25 (2H, m).

(2) 2-(6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-C]イミダゾール-5-イル)-9-トシル-9H-カルバゾール

2-[1-ヒドロキシ-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]-9-トシル-9H-カルバゾール2.12g(3.08mmol)を90%酢酸50mlに溶解させ、 60°C にて4時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後減圧下濃縮し、酢酸エチル、次いで3N塩酸を加え分液した。水層を炭酸カリウムで中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して脱トリチル体0.87gを得た。

この脱トリチル体0.87gをメチレンクロライド20mlに溶解させ、室温にて塩化チオニル0.29ml(3.92mmol)及びジメチルホルムア

ミドを触媒量加え40分攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してクロル体0.82gを得た。

このクロル体粗生成物0.82gをアセトニトリル20mlに溶解させ、11時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(100:1)で溶出される画分より、泡状体の表題化合物0.51g(1.19mmol)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 2.26 (3H, s), 2.45 - 2.52 (1H, m),
 2.86 - 2.94 (2H, m), 3.10 - 3.18 (1H, m),
 5.70 - 5.72 (1H, m), 6.76 (1H, s),
 7.23 (1H, dd, J = 1Hz, 8Hz),
 7.29 (2H, d, J = 9Hz), 7.42 - 7.45 (2H, m),
 7.56 - 7.59 (1H, m), 7.63 (2H, d, J = 9Hz),
 7.87 (1H, s), 8.11 - 8.13 (2H, m),
 8.25 (1H, d, J = 8Hz).

参考例2と同様にして参考例3の化合物を得た。

参考例3

(1) 2-[1-ヒドロキシ-4-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ブチル]-9-トシル-9H-カルバゾール

原料化合物: 2-ブロモ-9-トシル-9H-カルバゾールと4-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ブタナール

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.77 - 1.81 (2H, m), 2.16 (3H, s),

2.37 – 2.48 (4H, m), 4.75 (1H, m),
 5.35 – 5.36 (1H, m), 6.55 (1H, s),
 7.05 – 7.43 (20H, m), 7.52 – 7.56 (1H, m),
 7.67 (2H, d, J = 8Hz), 7.99 (1H, d, J = 8Hz),
 8.07 (1H, d, J = 8Hz), 8.22 – 8.31 (2H, m).

(2) 2 – (5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – イミダゾ [1, 5 – a] ピ
 リジン – 5 – イル) – 9 – トシル – 9H – カルバゾール

原料化合物 : 2 – [1 – ヒドロキシ – 4 – (1 – トリチル – 1H – イミ
 ダゾール – 4 – イル) ブチル] – 9 – トシル – 9H – カルバゾール

核磁気共鳴スペクトル (DMSO – d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.71 – 1.75 (2H, m), 1.97 – 2.02 (1H, m),
 2.26 (3H, s), 2.30 – 2.35 (1H, m),
 2.80 – 2.86 (1H, m), 2.89 – 2.95 (1H, m),
 5.65 – 5.68 (1H, m), 6.82 (1H, s),
 7.20 – 7.22 (2H, m), 7.28 (2H, d, J = 8Hz),
 7.42 – 7.45 (1H, m), 7.56 – 7.62 (3H, m),
 7.76 (1H, s), 8.10 – 8.12 (2H, m),
 8.26 (1H, d, J = 8Hz).

参考例 4

(1) 2 – [ヒドロキシ (1 – トリチル – 1H – イミダゾール – 4 – イ
 ル) メチル] – 9 – トシル – 9H – カルバゾール

アルゴン雰囲気中で 2 – ブロモ – 9 – トシル – 9H – カルバゾール
 6.00g (15.0mmol) をテトラヒドロフラン 60ml に溶解し, この溶
 液に – 70℃ 以下で n – ブチルリチウム (1.64M ヘキサン溶液) 9.2ml
 (15.1mmol) を滴下し, 次いで 1 – トリチル – 1H – イミダゾール
 – 4 – カルバルデヒド 5.08g (15.0mmol) のテトラヒドロフラン溶液
 (60ml) を滴下後, 反応溶液を室温まで昇温した。この溶液を 5 %
 クエン酸水溶液に注ぎ, 酢酸エチルで抽出後, 有機層を水, 飽和食

塩水で洗浄，硫酸マグネシウムで乾燥後，減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－酢酸エチルで溶出）にて精製し，表題化合物 4.69g (7.11mmol) を白色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d_6 , TMS 内部標準)

δ : 2.20 (3H, s), 5.79 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
5.86 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$), 6.87 (1H, s),
7.12 - 7.14 (8H, m), 7.34 - 7.45 (12H, m),
7.54 (1H, t, $J = 7\text{Hz}$), 7.64 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$),
8.02 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J = 7\text{Hz}$),
8.23 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), 8.27 (1H, s).

(2) 2 - [(1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) カルボニル] - 9 - トシル - 9H - カルバゾール

2 - [ヒドロキシ (1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) メチル] - 9 - トシル - 9H - カルバゾール 4.00g (6.06mmol), 二酸化マンガン (70%) 15.1g (124mmol), クロロホルム 80ml の混合物を 16 時間加熱還流し，反応溶液を放冷後，濾過して得られた濾液を減圧下濃縮し，乾燥した。残渣に酢酸エチル 40ml を加え，析出した白色結晶を濾取，乾燥して表題化合物 2.98g (4.53mmol) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d_6 , TMS 内部標準)

δ : 2.23 (3H, s), 7.21 - 7.27 (8H, m),
7.42 - 7.49 (10H, m), 7.64 - 7.67 (1H, m), 7.
74 (1H, s),
7.78 - 7.83 (3H, m), 8.22 - 8.30 (4H, m),
9.32 (1H, s).

参考例 5

(1) 2 - [2 - エトキシカルボニル - 1 - ヒドロキシ - 1 - (1 - ト

リチル-1H-イミダゾール-4-イル) エチル] -9-トシル-9H-カルバゾール

ジイソプロピルアミン 1.46ml (10.45mmol) をテトラヒドロフラン 20ml に溶解させ、0℃にてn-ブチルリチウム (1.64M ヘキサン溶液) 5.79ml (9.50mmol) を滴下し、30分間攪拌した。その後、この溶液を-70℃まで冷却し、酢酸エチル 0.93ml (9.50mmol) のテトラヒドロフラン溶液 5ml を加えた。この溶液をカニューレによって、2-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) カルボニル] -9-トシル-9H-カルバゾール 5.00g (7.60mmol) のテトラヒドロフラン溶液 140ml に-70℃にて加えた。徐々に室温まで昇温させ6時間攪拌後、反応溶液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (100:1) で溶出される画分より、泡状体の表題化合物を定量的に得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 0.94 (3H, t, J = 7Hz), 2.20 (3H, s),
3.21 (1H, d, J = 5Hz), 3.25 (1H, d, J = 5Hz),
3.88 (2H, q, J = 7Hz), 5.90 (1H, s),
6.87 (1H, s), 7.08 - 7.12 (8H, m),
7.39 - 7.42 (11H, m), 7.51 - 7.55 (1H, m),
7.60 (1H, d, J = 8Hz), 7.66 (2H, d, J = 8Hz),
7.98 (1H, d, J = 8Hz), 8.06 (1H, d, J = 7Hz),
8.23 (1H, d, J = 8Hz), 8.47 (1H, s).

(2) 2-[3-ヒドロキシ-1-(1H-イミダゾール-4-イル) プロピル] -9-トシル-9H-カルバゾール

2-[2-エトキシカルボニル-1-ヒドロキシ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) エチル] -9-トシル-9H

ーカルバゾール 8g (10.73mmol) を酢酸 100ml に溶解させ、10%パラジウムーカーボン粉末を 0.87g 加え、3 気圧の水素雰囲気下 70℃で 1 日攪拌した。その後、室温まで冷却した後反応溶液を濾過し、濾液を減圧下濃縮後残渣にクロロホルム、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣に n-ヘキサンを加え、30 分間加熱還流した。溶液を室温まで冷却後濾過し、脱トリチル体 4.44g を得た。

脱トリチル体 4.44g をテトラヒドロフラン 180ml に溶解させ、0℃に冷却し、水素化リチウムアルミニウム 0.52g (13.67mmol) を加え、4 時間攪拌した。その後、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、さらに無水硫酸ナトリウムを加え乾燥した。濾過した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルムーメタノール (50:1) で溶出される画分より、泡状体の表題化合物 3.11g (6.98mmol) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 2.07 – 2.13 (1H, m), 2.23 (3H, s),
2.29 – 2.35 (1H, m), 3.35 – 3.41 (2H, m),
4.26 (1H, m), 4.56 (1H, brs), 6.90 (1H, s),
7.22 (2H, d, J = 8Hz), 7.32 (1H, d, J = 8Hz),
7.38 – 7.42 (1H, m), 7.51 – 7.55 (1H, m),
7.62 – 7.65 (3H, m), 7.97 (1H, d, J = 8Hz),
8.04 (1H, d, J = 7Hz), 8.17 (1H, s),
8.25 (1H, d, J = 8Hz), 11.85 (1H, br).

(3) 2 – [3 – クロロ – 1 – (1H – イミダゾール – 4 – イル) プロピル] – 9 – トシル – 9H – カルバゾール

2 – [1 – (1H – イミダゾール – 4 – イル) – 3 – ヒドロキシプロピル] – 9 – トシル – 9H – カルバゾール 1.14g (2.56mmol) をメチレンクロライド 25ml に溶解させ、0℃にて塩化チオニル 0.37ml

(5.12mmol) 及びジメチルホルムアミドを触媒量加え 30 分間加熱還流した。室温まで冷却後、反応溶液を濃縮し、クロロホルムを加え希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (50:1) で溶出される画分より表題化合物を 0.76g (1.64mmol) 得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d_6 , TMS 内部標準)

δ : 2.24 (3H, s), 2.39 - 2.44 (1H, m),
 2.23 (3H, s), 2.58 - 2.63 (1H, m),
 3.45 - 3.49 (1H, m), 3.55 - 3.59 (1H, m),
 4.32 - 4.36 (1H, m), 7.02 (1H, s),
 7.23 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.36 - 7.43 (2H, m),
 7.52 - 7.56 (1H, m), 7.65 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$),
 7.73 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$),
 8.07 (1H, d, $J = 7\text{Hz}$), 8.19 (1H, s),
 8.25 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 12.20 (1H, br).

参考例 6

(1) 2 - [1 - ヒドロキシ - 4 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 1 - (1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 - ブチニル] - 9 - トシル - 9H - カルバゾール

3 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 1 - プロピン 2.05g (14.59mmol) をテトラヒドロフラン 30ml に溶解させ、0℃にて *n*-ブチルリチウム (1.64M ヘキサン溶液) 8.90ml (14.59mmol) を滴下した後 -70℃まで冷却した。この溶液をカニューレによって、2 - [(1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) カルボニル] - 9 - トシル - 9H - カルバゾール 8.0g (12.16mmol) のテトラヒドロフラン溶液 210ml に -70℃で加えた。徐々に室温まで昇温さ

せ、5時間攪拌後5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(100:1)で溶出される画分より、泡状体の表題化合物を定量的に得た。

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.41-1.46 (4H, m), 1.56-1.66 (2H, m),
2.20 (3H, s), 3.35-3.38 (1H, m),
3.67-3.70 (1H, m),
4.29 (1H, dd, J = 2Hz, 16Hz),
4.36 (1H, dd, J = 1Hz, 16Hz),
4.76-4.77 (1H, m), 6.72 (1H, brs),
7.01 (1H, s), 7.13-7.16 (8H, m),
7.39-7.44 (11H, m), 7.54-7.57 (1H, m),
7.64 (3H, d, J = 9Hz), 8.03 (1H, d, J = 9Hz),
8.08 (1H, d, J = 7Hz), 8.25 (1H, d, J = 9Hz),
8.43 (1H, s).

(2) 2-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)-4-ヒドロキシブチル]-9-トシル-9H-カルバゾール

2-[1-ヒドロキシ-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)-2-ブチニル]-9-トシル-9H-カルバゾール 10.00g (12.53mmol) を酢酸 100ml に溶解させ、10%パラジウム-カーボン粉末を 1.00g 加え、3気圧の水素雰囲気下 70℃で11時間攪拌した。その後室温まで冷却し、反応溶液を濾過し、濾液を減圧下濃縮後残渣にクロロホルム、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-メタノール(50:1)で溶出される画分より、泡

状体として表題化合物を0.37g (0.81mmol) 得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.27 - 1.36 (1H, m), 1.39 - 1.46 (1H, m),
1.86 - 2.02 (1H, m), 2.11 - 2.21 (1H, m),
2.23 (3H, s), 3.42 - 3.44 (2H, m),
4.04 (1H, m), 4.41 (1H, brs), 6.90 (1H, brs),
7.22 - 7.70 (7H, m), 7.98 - 8.30 (5H, m),
11.83 (1H, brs).

参考例 7

(1) 2 - [(2 - ヒドロキシエトキシ) (1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) メチル] - 9 - トシル - 9H - カルバゾール

ナトリウム 0.28g 及びメタノール 30ml より調整したナトリウムメトキシドのメタノール溶液にエチレングリコール 20ml を加え, 減圧下メタノールを留去し, エチレングリコールのモノナトリウム塩を調整した。これを (A) 溶液とする。

2 - [ヒドロキシ (1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) メチル] - 9 - トシル - 9H - カルバゾール 2.0g の塩化メチレン懸濁溶液に氷水冷却下塩化チオニル 0.5ml 及び触媒量の N, N - ジメチルホルムアミドを加え, 同温度で 15 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し, 残渣を少量の塩化メチレンに溶解し, 先に調整した (A) 溶液に加え, 50 °C で 10 分間加熱した。反応溶液に水を加え, 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後, 溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, 酢酸エチル溶出部より結晶として表題化合物 1.2g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.19 (3H, s), 3.59 - 4.00 (4H, m),
5.64 (1H, s), 6.61 (1H, s),
6.92 - 7.87 (25H, m), 8.21 - 8.50 (2H, m).

(2) 2-(5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル)-9-トリチル-9H-カルバゾール

2-[(2-ヒドロキシエトキシ)(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-9-トリチル-9H-カルバゾール 1.2g に 90% 酢酸水溶液 10ml を加え、60℃で1.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を3N塩酸に溶解させ、酢酸エチルで洗浄した。塩酸層を無水炭酸ナトリウムで塩基性とした後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、脱トリチル体を得た。

上記脱トリチル体に塩化メチレン 15ml を加え、室温で塩化チオニル 0.5ml 及び触媒量の N, N-ジメチルホルムアミドを加え、1時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、クロル体を得た。

上記クロル体にアセトニトリル 100ml 及びトリエチルアミン 1ml を加え、一夜加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (100:1) 溶出部より、表題化合物 0.6g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ: 2.26 (3H, s), 4.00 - 4.70 (4H, m),
5.91 (1H, s), 6.50 (1H, s),
7.07 - 7.94 (10H, m), 8.30 - 8.39 (2H, m).

参考例 7 と同様にして参考例 8 の化合物を得た。

参考例 8

(1) 2-[(2-ヒドロキシエチルチオ)(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-9-トリチル-9H-カルバゾール
原料化合物: 2-[(ヒドロキシ)(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-9-トリチル-9H-カルバゾール及び2-

メルカプトエタノール

核磁気共鳴スペクトル (CDCl_3 , TMS 内部標準)

δ : 2.20 (3H, s), 2.67 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$),
3.70 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$), 5.34 (1H, s),
6.80 (1H, s), 6.96 – 7.87 (25H, m),
8.27 – 8.35 (2H, m).

(2) 2 – (5, 6 – ジヒドロ – 8H – イミダゾ [5, 1 – C] [1, 4]
チアジン – 8 – イル) – 9 – トシル – 9H – カルバゾール

原料化合物 : 2 – [(2 – ヒドロキシエチルチオ) (1 – トリチル – 1H –
イミダゾール – 4 – イル) メチル] – 9 – トシル – 9H – カルバゾール

核磁気共鳴スペクトル (CDCl_3 , TMS 内部標準)

δ : 2.26 (3H, s), 3.07 – 3.22 (2H, m),
4.39 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$), 5.44 (1H, s),
6.51 (1H, d, $J = 1\text{Hz}$), 7.07 – 7.92 (10H, m),
8.30 – 8.40 (2H, m).

参考例 9

(1) [(9H – フルオレン – 2 – イル) カルボニル] メチレントリフェ
ニルホスホラン

2 – ブロモアセチル – 9H – フルオレン 6.95g (24.2mmol), ト
リフェニルホスフィン 6.35g (24.2mmol), クロロホルム (45ml)
の混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得
られた残渣にヘキサン (100ml) を加え 30 分間加熱還流した。不溶
物を濾取し、これとトルエン (50ml) の混合物に室温で 10 % 炭酸
ナトリウム水溶液 (50ml) を加え 15 時間攪拌した。反応生成物を
トルエンで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減
圧下溶媒を留去して表題化合物 7.45g (15.9mmol) を黄色結晶と
して得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl_3 , TMS 内部標準)

δ : 3.90 (2H, s), 7.25 – 8.18 (23H, m).

(2) (E) – 4 – [3 – (9H – フルオレン – 2 – イル) – 3 – オキソ – 1 – プロペニル] – 1 – トリチル – 1H – イミダゾール

[(9H – フルオレン – 2 – イル) カルボニル] メチレントリフェニルホスホラン 2.66g (5.68mmol), 1 – トリチル – 1H – イミダゾール – 4 – カルバルデヒド 1.48g (4.37mmol), トルエン (44ml) の混合物を 20 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して表題化合物 592mg (1.12mmol) を黄色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl_3 , TMS 内部標準)

δ : 3.96 (2H, s), 7.14 – 8.26 (26H, m).

(3) 4 – [3 – (9H – フルオレン – 2 – イル) – 3 – オキソプロピル] – 1 – トリチル – 1H – イミダゾール

(E) – 4 – [3 – (9H – フルオレン – 2 – イル) – 3 – オキソ – 1 – プロペニル] – 1 – トリチル – 1H – イミダゾール 1.00g (1.89mmol), 10% パラジウム – カーボン粉末 (200mg), ジオキサン (20ml) の混合物を, 水素雰囲気下室温で 18 時間攪拌した。不溶物を濾去し, 反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3) で精製して表題化合物 711mg (1.34mmol) を黄色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl_3 , TMS 内部標準)

δ : 3.00 (2H, t, $J = 7\text{Hz}$),

3.39 (2H, dt, $J = 2\text{Hz}, 7\text{Hz}$),

3.92 (2H, s), 6.66 (1H, d, $J = 1\text{Hz}$),

7.04 – 8.14 (23H, m).

(4) 4 – [3 – (9H – フルオレン – 2 – イル) – 3 – ヒドロキシプロピル] – 1 – トリチル – 1H – イミダゾール

4 - [3 - (9H - フルオレン - 2 - イル) - 3 - オキソプロピル] - 1 - トリチル - 1H - イミダゾール 710mg (1.34mmol), メタノール (3.5ml), 塩化メチレン (3.5ml) の混合物に 0℃ で水素化ホウ素ナトリウム 101mg (2.68mmol) を加え 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し, 得られた残渣にクロロホルム, 飽和食塩水 (各 20ml) を順次加えた。反応生成物をクロロホルムで抽出し, 飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 減圧下濃縮して表題化合物 589mg (1.11mmol) を黄色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.10 (2H, dt, J = 6Hz, 7Hz),
2.45 (2H, t, J = 6Hz), 3.84 (2H, s),
4.87 (1H, t, J = 7Hz), 5.20 (1H, brs),
6.54 (1H, s), 7.06 - 7.77 (23H, m).

参考例 10

(1) 4 - [[N - ベンジル - N - [2 - (9H - フルオレン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] メチル] - 1 - トリチル - 1H - イミダゾール

4 - [(N - ベンジルアミノ) メチル] - 1 - トリチル - 1H - イミダゾール 2.0g に無水炭酸カリウム 0.78g 及び N, N - ジメチルホルムアミド 25ml を加え, 氷水冷却下攪拌する。このものに 2 - ブロモアセチル - 9H - フルオレン 1.61g を少しずつ加え, 同温度で 30 分間攪拌した後, 減圧下溶媒を留去した。残渣に水を加え, 酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し, アミノケトン体を得た。このものにメタノール 20ml を加え, 室温下攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 0.18g を少しずつ加え, 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し, 残渣に水を加え, クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶

媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム溶出部より、表題化合物 2.6g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl_3 , TMS 内部標準)

δ : 2.73 – 2.82 (2H, m), 3.61 – 3.66 (2H, m),
3.79 – 3.92 (2H, m), 3.84 (2H, s),
4.78 – 4.80 (1H, m), 6.66 (1H, s),
7.14 – 7.76 (28H, m).

(2) 7-ベンジル-5-(9H-フルオレン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン

4-[[N-ベンジル-N-[2-(9H-フルオレン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]メチル]-1-トリチル-1H-イミダゾール 1.78g の塩化メチレン溶液 20ml に氷水冷却下、塩化チオニル 0.6ml 及び触媒量の N, N-ジメチルホルムアミドを加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、クロル体を得た。このものにアセトニトリル 100ml を加え、1 時間加熱還流した後、メタノール 50ml を加え、再び 1 時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム-メタノール (200 : 1) 溶出部より、表題化合物 0.25g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl_3 , TMS 内部標準)

δ : 2.75 (1H, dd, $J = 10\text{Hz}$, 5Hz),
3.18 (1H, dd, $J = 10\text{Hz}$, 5Hz),
3.66 – 3.74 (3H, m), 3.87 – 3.94 (3H, m),
5.30 (1H, dd, $J = 10\text{Hz}$, 5Hz), 6.85 (1H, s),
7.18 – 7.80 (13H, m).

実施例 1

2-(6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-5-イル)-9H-カルバゾール

2-(6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-5-イル)-9-トシル-9H-カルバゾール 0.50g (1.17mmol) をエタノール 60ml に溶解させ、2N 水酸化ナトリウム水溶液 12ml を加え、16 時間加熱還流した。室温まで冷却後減圧下濃縮し、クロロホルムを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した。その後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (100:1) で溶出される画分より粗品を得た。酢酸エチルから再結晶を行い、白色結晶の表題化合物を 0.18g (0.65mmol) 得た。

融点: 251 °C (分解)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ: 2.47 - 2.53 (1H, m), 2.81 - 2.95 (2H, m),
3.04 - 3.11 (1H, m), 5.59 - 5.62 (1H, m),
6.69 (1H, s), 6.96 (1H, dd, J = 1Hz, 8Hz),
7.13 - 7.16 (2H, m), 7.36 - 7.39 (2H, m),
7.46 (1H, d, J = 8Hz), 8.08 - 8.10 (2H, m),
11.23 (1H, s).

実施例 1 と同様にして実施例 2 の化合物を得た。

実施例 2

2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)-9H-カルバゾール

原料化合物: 2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)-9-トシル-9H-カルバゾール

融点: 246 °C (分解)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.68 - 1.73 (1H, m), 1.78 - 1.81 (1H, m),
2.00 - 2.05 (1H, m), 2.25 - 2.31 (1H, m),
2.79 - 2.88 (2H, m), 5.51 - 5.54 (1H, m),
6.73 (1H, s), 6.93 (1H, dd, J = 1Hz, 8Hz),
7.08 (1H, s), 7.13 - 7.17 (2H, m),
7.35 - 7.38 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 8Hz),
8.07 - 8.09 (2H, m), 11.22 (1H, s).

実施例 3

2 - (6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール
- 7 - イル) - 9H - カルバゾール

2 - [3 - クロロ - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) プロピル]
- 9 - トシル - 9H - カルバゾール 0.70g (1.64mmol) をエタノール
60ml に溶解させ, 2N 水酸化ナトリウム水溶液 12ml を加え, 14
時間加熱還流した。室温まで冷却後, 減圧下濃縮し, クロロホルム
を加え希釈し, 有機層を飽和食塩水で洗浄した。その後, 有機層を
無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 減圧下溶媒を留去し, 残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し, クロロホルム - メタ
ノール (50 : 1) で溶出される画分より粗品を得た。酢酸エチルから
再結晶を行い, 白色結晶の表題化合物を 0.26g (0.95mmol) 得た。

融点 : 234 °C (分解)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

δ : 2.48 - 2.55 (1H, m), 3.05 - 3.11 (1H, m),
4.01 - 4.07 (1H, m), 4.17 - 4.22 (1H, m),
4.56 (1H, t, J = 8Hz), 6.60 (1H, s),
7.06 - 7.08 (1H, m), 7.14 (1H, t, J = 7Hz),
7.33 - 7.37 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 8Hz),
7.62 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 8Hz),

8.06 (1H, d, $J = 7\text{Hz}$), 11.15 (1H, s).

実施例 4

2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - 9H - カルバゾール

2 - [1 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシブチル] - 9 - トシル - 9H - カルバゾール 0.30g (0.65mmol) をメチレンクロライド 15ml に溶解させ、室温にて塩化チオニル 0.09ml (1.30mmol) 及びジメチルホルムアミドを触媒量加え、1時間加熱還流した。室温まで冷却し、反応溶液を濃縮後、クロロホルムを加え希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、クロル体を 0.34g 得た。

得られたクロル体粗生成物 0.34g をエタノール 60ml に溶解させ、2N 水酸化ナトリウム水溶液 12ml を加え、13時間加熱還流した。室温まで冷却後、減圧下濃縮し、残渣にクロロホルムを加え希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。その後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム - メタノール (100 : 1) で溶出される画分より粗品を得た。酢酸エチルから再結晶を行い白色結晶の表題化合物を 0.060g (0.21mmol) 得た。

融点 : 262 °C (分解)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d_6 , TMS 内部標準)

δ : 1.85 - 1.93 (2H, m), 2.03 - 2.05 (1H, m),
2.15 - 2.17 (1H, m), 4.00 - 4.02 (1H, m),
4.17 - 4.20 (1H, m), 4.22 - 4.25 (1H, m),
6.32 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$),
7.13 (1H, t, $J = 7\text{Hz}$), 7.29 (1H, s),
7.33 - 7.36 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$),

7.57 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 8Hz),
8.06 (1H, d, J = 8Hz), 11.12 (1H, s).

実施例 5

2-(5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル)-9H-カルバゾール

2-(5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル)-9-トシル-9H-カルバゾール 0.6g に 2N 水酸化ナトリウム水溶液 2ml 及びエタノール 6ml を加え、一夜加熱還流した。少量の水を加え、酢酸にて中和した後溶媒を留去した。残渣に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。得られた粗結晶を酢酸エチルより再結晶して、淡黄色結晶の表題化合物 0.21g を得た。

融点：190 - 193 °C (分解)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

δ : 3.97 - 4.02 (1H, m), 4.12 - 4.24 (3H, m),
5.94 (1H, s), 6.38 (1H, s),
7.15 - 7.20 (2H, m), 7.37 - 7.40 (1H, m),
7.48 - 7.50 (2H, m), 7.68 (1H, s),
8.09 - 8.12 (2H, m), 11.24 (1H, s).

実施例 5 と同様にして実施例 6 の化合物を得た。

実施例 6

2-(5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5, 1-c][1, 4]チアジン-8-イル)-9H-カルバゾール

原料化合物：2-(5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5, 1-c][1, 4]チアジン-8-イル)-9-トシル-9H-カルバゾール

融点：250 °C 以上 (分解)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d_6 , TMS 内部標準)

δ : 3.05 - 3.10 (1H, m), 3.20 - 3.25 (1H, m),
4.28 - 4.39 (2H, m), 5.61 (1H, s),
6.36 (1H, s), 7.14 - 7.18 (2H, m),
7.36 - 7.42 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$),
7.70 (1H, s), 8.06 - 8.10 (2H, m),
11.21 (1H, s).

実施例 7

5 - (9H - フルオレン - 2 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピ
ロロ [1, 2 - c] イミダゾール

4 - [3 - (9H - フルオレン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロピ
ル] - 1 - トリチル - 1H - イミダゾール 504mg (0.946mmol),
トリエチルアミン 0.20ml (1.42mmol), 塩化メチレン (7ml) の
混合物に 0℃で塩化メタンスルホニル 0.080ml (1.04mmol) を加
え 30 分間攪拌した。反応混合物を氷水 (15ml) に注加し, 反応生
成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで
乾燥し減圧下濃縮して, 黄色油状物 (530mg) を得た。これとアセ
トニトリル (7ml) の混合物を 3 時間加熱還流し, 次いでメタノール
(7ml) を加え 3 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し, 得
られた残渣に酢酸エチル, 1 規定塩酸 (各 15ml) を順次加えた。反
応生成物を 1 規定塩酸で抽出し, 抽出液に酢酸エチル (15ml) を加
えた。重曹で中和した後, 反応生成物を酢酸エチルで抽出した。抽
出液を飽和食塩水で洗浄し, 抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥
した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (溶出液: クロロホルム: メタノール: 29%アンモニア水
= 100:3:0.3) で精製した後, 酢酸エチル - ジイソプロピルエー
テルより再結晶させて表題化合物 197mg (0.724mmol) を無色結
晶として得た。

融点：157 – 159 °C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.54 – 2.60 (1H, m), 2.87 – 2.93 (1H, m),
2.95 – 3.10 (2H, m), 3.86 (2H, m),
5.36 (1H, t, J = 7Hz), 6.82 (1H, s),
7.15 (1H, d, J = 8Hz), 7.28 – 7.39 (3H, m),
7.54 (1H, d, J = 8Hz), 7.74 – 7.78 (3H, m).

実施例 8

5 – (9H – フルオレン – 2 – イル) – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロイミダゾ [1, 5 – a] ピラジン

7 – ベンジル – 5 – (9H – フルオレン – 2 – イル) – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロイミダゾ [1, 5 – a] ピラジン 0.25g の酢酸溶液 10ml に 10 % パラジウム炭素 0.1g を加え, 常圧下水素雰囲気中接触還元反応に付した。溶媒を留去し, 残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え, クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム – メタノール (20 : 1) 溶出部より得られた粗結晶を酢酸エチル – エーテルの混合溶媒より再結晶し, 淡黄色結晶の表題化合物 50mg を得た。

質量分析値 (m/z) : 287 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 3.16 (1H, dd, J = 14Hz, 7Hz),
3.51 (1H, dd, J = 14Hz, 5Hz), 3.87 (2H, s),
4.19 (2H, s), 5.24 (1H, dd, J = 7Hz, 5Hz),
6.89 (1H, d, J = 1Hz), 7.13 (1H, d, J = 8Hz),
7.23 – 7.40 (4H, m), 7.55 (1H, d, J = 8Hz),
7.76 – 7.79 (2H, m).

実施例 9

5 - (9H - フルオレン - 2 - イル) - 7 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン

5 - (9H - フルオレン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン 60mg の塩化メチレン溶液に 35 % ホルマリン溶液 0.5ml 及び酢酸 0.5ml を加え氷水冷却下撹拌する。このものにナトリウムアセトキシボロヒドリド 90mg を少しずつ加え、室温で 30 分間撹拌した。炭酸ナトリウム水溶液にて塩基性とした後、塩化メチレンで抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗結晶をエーテルで洗浄し、淡黄色結晶の表題化合物 40mg を得た。

質量分析値 (m/z): 301 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 2.47 (3H, s), 2.68 (1H, dd, $J = 13\text{Hz}$, 9Hz),
3.88 (2H, s), 3.90, 3.58 (2H, ABq, $J = 14\text{Hz}$),
5.30 (1H, dd, $J = 9\text{Hz}$, 5Hz), 6.87 (1H, s),
7.21 - 7.40 (5H, m), 7.55 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$),
7.76 - 7.80 (2H, m).

表 1

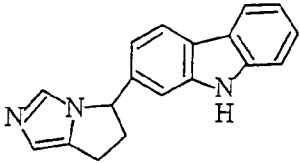
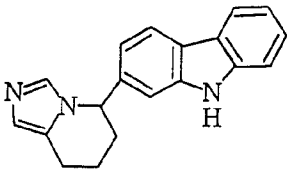
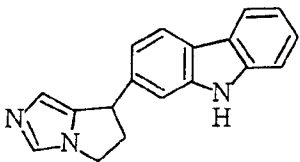
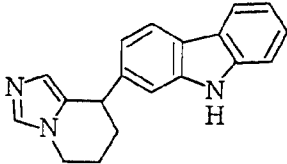
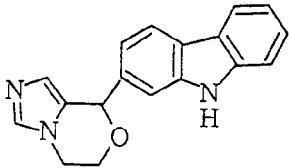
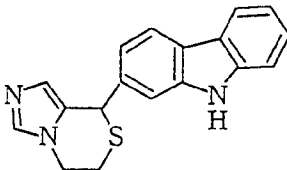
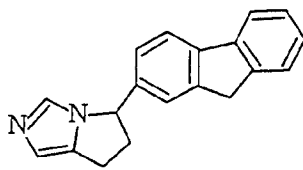
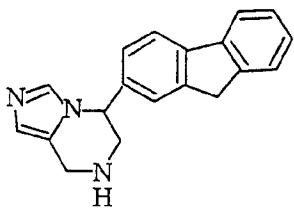
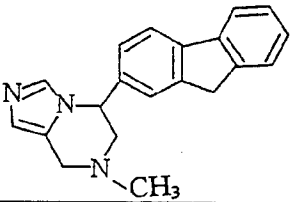
| 実施例 | 化学構造式 |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |
| 5 |  |

表 2

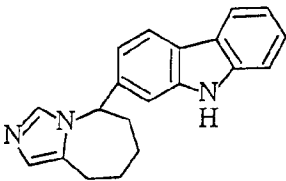
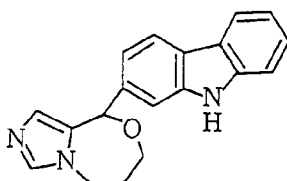
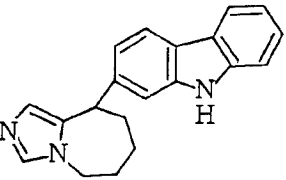
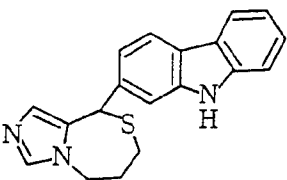
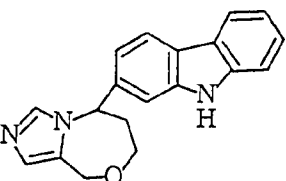
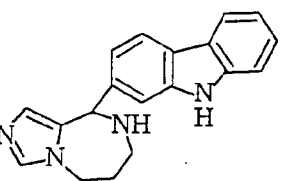
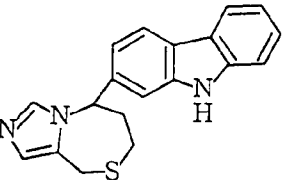
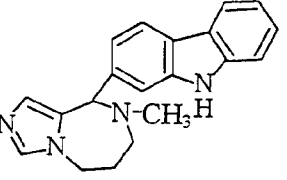
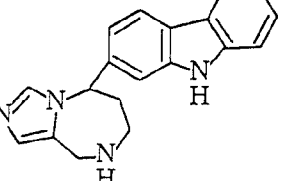
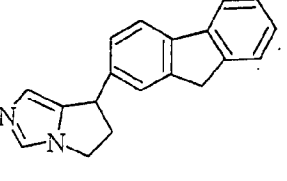
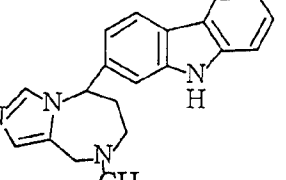
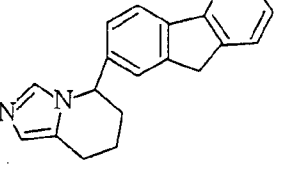
| 実施例 | 化学構造式 |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 6 |  |
| 7 |  |
| 8 |  |
| 9 |  |

また代表的な化合物は実施例に記載されているものの他に、前述の製造法、実施例の製造法及び通常の当業者によって公知のそれらの変法を用いて合成することができ、特別の実験を必要とせずに以下の化合物を得ることができる。

表 3

| 実施例番号 | 化学構造式 | 実施例番号 | 化学構造式 |
|-------|-------|-------|-------|
| 1A | | 7A | |
| 2A | | 8A | |
| 3A | | 9A | |
| 4A | | 10A | |
| 5A | | 11A | |
| 6A | | 12A | |

表 4

| 実施例番号 | 化学構造式 | 実施例番号 | 化学構造式 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 13A |  | 19A |  |
| 14A |  | 20A |  |
| 15A |  | 21A |  |
| 16A |  | 22A |  |
| 17A |  | 23A |  |
| 18A |  | 24A |  |

経口剤の処方例

| 組 成 | |
|----------------|---------|
| 錠 子 | |
| 本発明の化合物 | 1.0 mg |
| 乳 糖 | 76.4 mg |
| コーンスターチ | 19.3 mg |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 3.0 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 0.3 mg |
| 小 計 | 100 mg |

コート

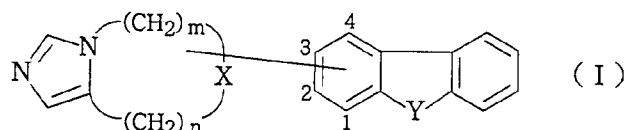
| | |
|-----------------------|--------|
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 | 2.9 mg |
| ポリエチレングリコール6000 | 0.4 mg |
| 酸化チタン | 1.6 mg |
| タルク | 0.1 mg |
| 小 計 | 5 mg |
| 合 計 | 105 mg |

1mg 錠

本発明の化合物7g，乳糖534.8gをポリエチレン袋中で混合した。この混合物をサンプルミル（ホソカワミクロン製）で混合粉碎した。混合粉碎物541.8gとコーンスターチ135.1gを流動造粒コーティング装置（大川原製作所製）中で均一に混合した。これに10%ヒドロキシプロピルセルロース溶液210gを噴霧して造粒した。乾燥後，20メッシュの篩を通し，これにステアリン酸マグネシウム2.1gを加え，ロータリー打錠機（畑鉄工所）で ϕ 6.5mm \times 7.8Rの臼杵を使用して1錠当たり100mgの錠剤とした。この錠剤をコーティング装置（フロイント産業製）中でヒドロキシプロピルメチルセルロース20.3g，ポリエチレングリコール6000 2.8g，酸化チタン11.2g及びタルク0.7gを含むコーティング液350gを噴霧し，1錠当たり5mgコートしたフィルムコート錠とした。

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示される縮合イミダゾール誘導体又はその塩。



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

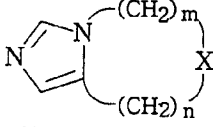
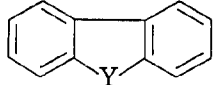
X: 酸素原子, 硫黄原子, メチレン基 ($-\text{CH}_2-$) 又は式 $-\text{NR}^1-$ で示される基

Y: メチレン基 ($-\text{CH}_2-$) 又は式 $-\text{NR}^2-$ で示される基

R^1, R^2 : 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

m, n : 同一又は異なって 0 又は 1~4 の整数

但し, $m + n$ は 2~4 の整数)

2. 環  X が環  の 2 位又は 3 位で結合する請求の範囲 1 記載の化合物又はその塩。

3. X がメチレン基 ($-\text{CH}_2-$) 又は式 $-\text{NR}^1-$ で示される基である請求の範囲 2 記載の化合物又はその塩。

4. X がメチレン基 ($-\text{CH}_2-$) である請求の範囲 3 記載の化合物又はその塩。

5. $m + n$ が 2 である請求の範囲 4 記載の化合物又はその塩。

6. Y が式 $-\text{NR}^2-$ で示される基である請求の範囲 5 記載の化合物又はその塩。

7. 2-(6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-5-イル)-9H-カルバゾール又はその塩。

8. 2-(6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル)-9H-カルバゾール又はその塩。

9. 請求の範囲1記載の縮合イミダゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

10. ステロイド17-20リアーゼ阻害剤である請求の範囲9記載の医薬組成物。

11. アンドロゲン及び／又はエストロゲンの増加により引き起こされる疾患の予防又は治療剤である請求の範囲10記載の医薬組成物。

12. 前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、乳癌、乳腺症、子宮筋腫及び子宮内膜症の予防又は治療剤である請求の範囲11記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01610

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D487/04, 491/044, 513/04, A61K31/41

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D487/04, 491/044, 513/04, A61K31/41

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A | WO, 93/15079, A (Janssen Pharmaceutica N.V.), August 5, 1993 (05. 08. 93) | 1 - 12 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

August 28, 1996 (28. 08. 96)

Date of mailing of the international search report

September 10, 1996 (10. 09. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁴ C07D 487/04, 491/044, 513/04
A61K 31/41

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁴ C07D 487/04, 491/044, 513/04
A61K 31/41

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------|------------------|
| A | WO, 93/15079, A (JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.) 5. 8月. 1993 (05. 08. 93) | 1-12 |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 08. 96

国際調査報告の発送日

10.09.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富士 美香

4C

9271

電話番号 03-3581-1101 内線3454